Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik München.
(Direktor: Professor Dr. A. Schittenhelm.)

# „Ueber die Wirkung des Bakteriophagen „Enterofagos“ im Kulturverfahren.“

*Inaugural-Dissertation*

zur Erlangung der Doktorwürde

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

*H. Justus Weihe*

aus Schloß Holte.

1938

Karl Mayer, Buchdruckerei, Günzburg/Donau

Im Jahre 1917 berichtete der kanadische Forscher d'Herelle, Paris, über ein eigenartiges Phänomen: er isolierte aus den Darmentleerungen eines Ruhrkranken ein Agens, das Ruhrbakterien auflösen konnte. Er gab einen Tropfen der Darmentleerung des Ruhrkranken in sterile Bouillon, ließ diese 24 Stunden im Brutschrank stehen und filtrierte sie durch eine Chamberlandkerze. Mit einem Teil des Filtrates versetzte er eine mit Shiga-Bazillen beimpfte Bouillon. Diese Bouillon blieb klar, während ein nur mit Shiga-Bazillen beimpftes Bouillonröhrchen normale Trübung zeigte. Das neu entdeckte Agens nannte d'Herelle „Bakteriophagum intestinale".

Dieser berühmt gewordene Versuch veranlaßte in den nächsten Jahren viele bedeutende Forscher, umfangreiche Versuche anzustellen. Es ist jedoch trotz der immer wieder einsetzenden zahlreichen Versuche bis heute noch nicht gelungen, die Ursache des d'Herelle'schen Phänomens einwandfrei aufzuklären. Dafür wurde eine große Anzahl von Theorien aufgestellt, die sich aber einander vielfach widersprechen.

Zunächst wurde die Frage zu beantworten versucht, ob das lytische Agens belebt oder unbelebt sei. D'Herelle glaubt, daß der Bakteriophage ein lebender ultravisibler Mikroorganismus ist (unitarische Auffassung). Hoder stellt drei Möglichkeiten auf:

1. Der Bakteriophage ist ein Lebewesen.
2. Der Bakteriophage entsteht aus den Bakterien.
3. Der Bakteriophage ist ein Reaktionsprodukt des infizierten Körpers.

Die meisten Forscher lehnen die unitarische Auffassung d'Herelle's und der französischen Schule ab und nehmen eine Vielheit der Phagen an, wofür zahlreiche Untersuchungsergebnisse sprechen. Die unter 2. genannte Theorie, nämlich, daß der Bakteriophage ein Produkt der Bakterienzelle sei, hat die meisten Anhänger gefunden.

Ohne auf die vielen Theorien über die Entstehung der Bakteriophagen näher einzugehen, sollen hier kurz die Eigenschaften des lytischen Agens genannt werden.

Der Phage kann eine Bakterienzelle zerstören. Bei mikroskopischer Untersuchung von Shiga-Keimen, die der Lyse unterlagen, beobachtete d'Herelle, daß nach ungefähr 30 Minuten die Färbbarkeit der Keime abnahm, nach 2 Std. waren die normal färbbaren Keime fast verschwunden. Die Auflösung der Bakterien äußerte sich darin, daß Körnchen und amorphe Massen auftraten. Nach 36 Std. waren keine geformten Bestandteile mehr zu erkennen.

Der Phage kann jedoch nicht nur einen Keim zerstören, sondern kann ihn so verändern, daß aus einem sensiblen ein gegen den Phagen resistent werdender Keim wird (Lysoresistenz nach Bordet und Ciuca). Die Bakterienkolonien können so verändert werden, daß sie als unregelmäßige „Flatterformen" (Gildemeister) auftreten oder sie werden durchsichtig oder zeigen schleimige Entartung.

Der Phage wird bei Berührung mit einem sensiblen Keim, den er zerstört, immer wieder neu gebildet und vermehrt.

Die Schnelligkeit der Bakteriophagie ist abhängig von der Temperatur und dem Milieu. Rasch erfolgt sie in sauerstoffreicher Umgebung, sie wird gehemmt bei Gegenwart hydrophiler Kolloide (Gelatine, Agarlösung).

Der Phage ist filtrierbar (Tonkerze, Chamberlandfilter), seine Größe schwankt zwischen 8—90 μμ (Schlesinger u. a.) Er ist nicht sichtbar und nicht auf künstlichen Nährböden zu züchten.

Der Phage ist gegen äußere Einflüsse sehr widerstandsfähig. Er kann sich in zugeschmolzenen Röhrchen jahrelang halten und verträgt Austrocknung gut. Im allgemeinen wirken Temperaturen von 65—80 Grad zerstörend. Die Resistenz der verschiedenen Bakteriophagen schwankt jedoch sehr.

Die Verbreitung der Bakteriophagen ist sehr groß. Sie kommen sowohl im gesunden wie im kranken menschlichen und tierischen Organismus vor (z. B. im Kot, Harn, Milch, Galle, Scheiden- und Lochialsekret, im Eiter von Abszessen usw.) weiterhin bei Pflanzen, in Flüssen, Kanälen, Brunnen, besonders reichlich in Abwässern.

Am häufigsten wurden bisher Bakteriophagen beobachtet, die sich gegen gramnegative, pathogene und apathogene Darmkeime richten. Bei folgenden Bakterien hat man Phagen gefunden (Hoder):

1. Die Gruppe der Dysenterienbakterien.
2. Bakt. coli.
3. Bakt. typhi.

4. Bakterien der Paratyphus- und Fleischvergiftergruppe.
5. Bakt. Proteus.
6. Bakt. Pestis.
7. Vibrio Cholerae.
8. Bac. Friedländer.
9. Bac. subtilis.
10. Milzbrand.
11. Staphylokokken.
12. Streptokokken.
13. Diphtheriebazillen.
14. B. ty. Murium.
15. Bakterien der Büffelsäuche.
16. Schweinerotlaufbazillen.
17. Bakt. pyocyaneum und Fluorescensbakterien.
18. Bakt. gallinarum und paragallinarum.
19. Hühnercholera.
20. Bazillen aus toten Seidenraupen.
21. Bakterien der Säuglingsdysenterie.
22. Wurzelknollenbakterien.
23. Bac. Danysz.
24. Bac. ocaenae und rhinoscleromatis.
25. Bac. megatherium.
26. Bac. undulatus.
27. Enterokokken.

Es ist klar, daß das von d'Herelle beschriebene Phänomen nicht nur eine große theoretische sondern auch praktische Bedeutung haben mußte, denn man konnte annehmen, daß das Bakteriophagenprinzip in der Therapie der Infektionskrankheiten eine wichtige Rolle spielen müsse.

Ueber die Bedeutung der Bakteriophagentherapie bestehen nun genau so wie über die Entstehung des Bakteriophagen die verschiedensten widersprechendsten Ansichten. Während auf der einen Seite viele Forscher die Wichtigkeit der Phagentherapie hervorheben und dabei sehr eindrucksvolle Erfolge aufweisen können, lehnen andere wiederum jede Phagenbehandlung der Infektionskrankheiten ab. Der Grund der so sehr verschiedenen Untersuchungsergebnisse ist wohl dadurch zu erklären, daß

1. die Wertigkeit der Phagen sehr wechselt,
2. die Anwendungsform verschieden ist,
3. der Charakter der behandelten Infektionskrankheiten fast nie gleichwertig ist,
4. der menschliche Organismus in seiner Variabilität nie gleichstark auf den verabreichten Phagen reagiert.

Es ist daher von ausschlaggebender Bedeutung, die Behandlungsmethode so zu vereinheitlichen, daß die Differenzen in den Resultaten der verschiedenen Autoren auf ein Minimum reduziert würden. Wichtig ist dabei die Anwendung hochwertiger Phagen und eine Anwendungsform bei der die Phagenwirkung optimal ist (Hoder).

Lengme gibt folgende Vorschriften: Da der therapeutische Phage nicht mit Desinfizientien in Berührung kommen darf, sind die infizierten Körperhöhlen vor der Einführung des Phagen mit sterilem Wasser zu spülen. Vorherige Spülungen mit einem Desinfektionsmittel sind unzulässig. Per os oder bei Blasenspülungen soll der Phage in einem alkalischen Medium gegeben werden.

Um einen Einblick in den derzeitigen Stand der Bakteriophagentherapie zu gewähren, sollen hier kurz die wichtigsten Ergebnisse genannt werden, wobei vor allem die Ausführungen Hoder's berücksichtigt sind (Hoder: Die Bakteriophagen in der Therapie.)

Die Bakteriophagen wirken im Organismus gewöhnlich nicht so, daß sie die homologen Keime zerstören und auflösen, sondern sie verändern sie, indem aus den sensiblen Keimen resistente werden. Man kann annehmen, daß dadurch die Phatogenität der Keime herabgesetzt wird, und die Abwehrkräfte des Organismus imstande sind, die Keime vollends zu zerstören. (Hoder). Wieweit jedoch durch die Veränderung der Keime ihre Toxinwirkung beeinflußt wird, läßt sich natürlich nie voraussagen.

Gerards fand z. B., daß die phagozytierende Kraft der Leukozyten durch Bakteriophagen beeinflußt wird. Smith berichtet, daß nach Einwirkung homologer Phagen auf Bakterien diese der Phagozytose zugänglich waren. Bei toten Keimen blieb der Erfolg aus. Auch Nelson konnte feststellen, daß nach intravenöser Injektion von Bakteriophagen bei empfindlichen Menschen die lytische Fähigkeit der Leukozyten zunahm.

Smirnov und Goldin fanden, daß nach subcutaner Injektion von Phagen diese schnell in den Blutkreislauf gefangen. Noch 10—17 Tage nach der Injektion sind die Phagen vor allem in Milz und Lymphdrüsen nachzuweisen.

Bei Meerschweinchen, die vorher mit Bakteriophagen immunisiert wurden, waren die eingeführten Phagen schon nach 48 Stunden verschwunden.

Ehe nun auf die Bakteriophagenbehandlungsergebnisse beim Menschen näher eingegangen werden soll, seien noch kurz die wichtigsten Tierversuchsergebnisse aufgezählt.

*Typhus.* Harris und Larimore konnten nach künstlicher Erzeugung von Typhusperitonitis keinen Einfluß des Typhusphagen erkennen.

*Dysenterie-Shiga.* Kabeshima sah bei künstlich erzeugter Shiga-Injektion an Kaninchen nach mehreren Injektionen von homologen Phagen eine Entkeimung der Tiere nach 7 Tagen.

*Coli-Infektion.* Walker hatte bei gleichzeitiger Injektion von Coli-Keimen und homologen Phagen bei Mäusen eindeutige positive Ergebnisse. Dasselbe gelang Angelo bei Meerschweinchen.

Auf der anderen Seite sah Peretz jedoch eine Erkrankung von Mäusen nach Verfütterung von Coliphagen. Er glaubt, daß die injizierten Phagen die im normalen Darminhalt befindlichen Colikeime zerstört hätten, und dadurch das Gleichgewicht der Darmflora verschoben wäre, sodaß eine tödliche Proteusinfektion auftrat.

*Pest.* D'Herelle und Flu konnten durch Injektion von Pestphagen Ratten, die mit Pestbazillen geimpft wurden, vor einer Erkrankung schützen.

Baars, Miessner u. a. hatten negative Ergebnisse.

*Staphylokokkeninfektionen.* Zivago und Nikoskij erzielten durch einmalige Injektion von Staphylokokkenphagen bei Meerschweinchen eine relative Immunität. Wurden die Tiere jedoch mehrmals mit dem Phagen gespritzt, so wurden sie für die Infektion empfindlich. Hauduroy hatte ähnliche Ergebnisse, indem er Kaninchen mehrere Male Phagen injizierte, die dann nach einer unter der tödlichen Dosis liegenden Staphylokokkeninjektion starben. Walker sah günstige Erfolge bei Einimpfung von Staphylokokken und -Phagen unter die Haut von Kaninchen.

Bakteriophagenbehandlungsergebnisse beim Menschen.

*Typhus.* Gute Erfolge sahen Beckerich, Richet, Hauduroy u. a. Braud fand, daß die Phagentherapie zwar keine kupierende Wirkung hatte, daß aber sehr oft die Fieberperiode verkürzt war. Peragallo und Scuti stellten fest, daß die Bakteriophagentherapie meistens Sinken des Fiebers, allgemeine Besserung und Verkürzung der Krankheitsdauer verursachte. Jedoch nur bei einem von 11 nicht mit Phagen behandelten Typhuskranken trat mit der Genesung ein Typhusphage auf. Bertarelli berichtet über äußerst befriedigende Ergebnisse bei der letzten Epidemie in Rom (1935).

Courcouz, Philibert u. a. hatten neben guten Erfolgen auch völlige Versager. D'Herelle glaubt Versager auf das Vorhandensein unempfindlicher Stämme zurückführen zu können. Hedersche und Wolff hatten bei 100 Fällen keinen Erfolg, ebenso Doria bei 68 Fällen.

***Paratyphus.*** Sonnenschein wies nach, daß bei 18 mit Bakteriophagen behandelten Patienten am 11. Tag der Behandlung (33. Krankheitstag) keine Paratypuskeime mehr nachweisbar waren, während sie bei 19 Unbehandelten erst vom 42. Krankheitstag an verschwanden.

***Ruhr.*** D'Herelle, Sonnenschein u. a. sahen bei der bazillären Ruhr nach Anwendung der Phagentherapie Verkürzung der Krankheit, während Otto und Munter keine Erfolge erzielen konnten. Querengal verabreichte polyvalente Dysenteriephagen und sah schnelles Abklingen schwerer Ruhrsymptome.

***Coliinfektionen.*** Gute Erfolge bei Coliinfektionen der Harnwege sahen Christ und Larkum. Voss konnte bei zahlreichen Fällen chronischer Cholecystitis und Pyelitis eine endgültige Heilung erzielen. Rubritius fand unter 317 aus dem Harntrakt gezüchteten Colistämmen 21,4 %, die für Phagen sensibel waren. 66 % der behandelten Coliinfektionen der Harnwege konnte er klinisch heilen.

***Pest.*** Couvy und Popoff sahen bei mit Pestphagen behandelten Kranken, bei denen die Serumtherapie versagte, bessere Erfolge als bei den mittelschweren mit Serum behandelten Patienten. Girard hatte neben frappanten Heilerfolgen vollkommene Versager.

***Cholera.*** Gute Heilerfolge erzielten d'Herelle, Morrison, Verdon u. a. Letztere berichten, daß die Letalität von 75,8 % auf 29 % sank. Bei der Cholera in Indien soll sich gezeigt haben, daß die Schwere der Krankheit von der Wirkungsstärke der im kranken Körper vorhandenen Phagen abhing. Den Erfolgen stehen die Versager Souchards gegenüber, der bei 27 Kranken keine Wirkung der Phagentherapie sah.

***Staphylokokken- und Streptokokkeninfektionen.***
Als Hindernis der Phagentherapie bei Staphylo- und Streptokokkeninfektionen erweist sich die Bildung von Antiphagen. Raiga fand bei 379 an Staphylo- oder Streptokokkeninfektionen erkrankten Patienten in 63,7 % der Fälle das Vorhandensein von Antistaphylo- und Antistreptokokkenphagen. Albee und Patterson fanden im Eiter Osteomyelitiskranker Coli- und Staphylokokkenphagen, die gegen die betreffenden

Wunderreger wirksam waren. Cipollaro und Larkum behandelten zahlreiche Furunkelosekranke mit Bakteriophagen mit sehr gutem Erfolg. Impfstoffe waren nicht so wirksam wie die Phagen. Weiter konnte Cipollaro alle Impetigo-contagiosa-Fälle innerhalb einer Woche heilen. Pocetto beschreibt gute Behandlungsergebnisse bei Furunkel, Karbunkel, Panaritien, Schweißdrüsenabszessen u. a. —

Ueberblickt man die umfangreiche Literatur über Bakteriophagentherapie, so muß festgestellt werden, daß neben Mißerfolgen ausgezeichnete Erfolge beschrieben wurden, die zu der Hoffnung berechtigen, daß in Zukunft die Bakteriophagentherapie zweifellos an Bedeutung gewinnen wird.

---

Auch die Industrie befaßte sich mit dem Problem der Bakteriophagentherapie. Die Firma „Laboratorium für medizinische Chemie und angewandte Biologie" in Berlin-Grunewald, stellte ein Präparat „Enterofagos" her, das als ein „polyvalenter Bakterieophage intestinaler Herkunft zur vorbeugenden Behandlung und Heilung" folgender Krankheiten Verwendung finden soll:

Enteritis-Colititis,
Enterocolitis,
Bazillen-Ruhr,
Typhus-Paratyphus,
Diarrhöen verschiedenen Typs,
Magenkatarrh,
abnorme Gärungen und Fäulnis,
und gegen alle Fälle abnormer Darminfektionen.

Es wird darauf hingewiesen, daß der „polyvalente" Bakteriophage eine Mischung gegen folgende Bakterien isoliert erprobter Phagen sei:

Staphylokokken,
Streptokokken,
Bakt. coli,
Typhusbazillen,
Paratyphusbazillen A u. B,
Dysenterie-Bazillen Shiga,
Dysenterie-Bazillen Flexner,
Dysenterie-Bazillen Hiß-Russel,
Enterokokken.

Meine Aufgabe war, zu prüfen, ob „Enterofagos" tatsächlich bei diesen Bakterienstämmen lytisch wirksam ist. Nur drei Bakterienstämme konnte ich nicht nachprüfen, da sie mir (wegen ihrer Seltenheit) nicht zur Verfügung standen:

1. Paratyphus A, 2. Dysenterie-Shiga und 3. Dysenterie-Hiß-Russel.

Folgende Verfahren zum Nachweis der Wirksamkeit von „Enterofagos“ wurden angewandt:

*1. Tropfplatte.* Man beimpft eine Agarplatte mit dem in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Bakterium, trocknet die Platte und gibt einen Tropfen Phagen darauf. Ist der Phage stark wirksam, so sieht man nach ca. 12 Std. Bebrütung im Gebiet des aufgetropften Phagen überhaupt kein Wachstum oder es sind nur gegen den Phagen resistent gebliebene Kolonien vorhanden, während außerhalb des Phagengebietes ein normaler Rasen gewachsen ist. Den Grad der Wirksamkeit eines Phagen liest man folgendermaßen ab:

### = überhaupt kein Wachstum oder nur noch resistente Kolonien vorhanden.

### = Brücken im Rasen.

### = durchbrochener Rasen.

### = viele Löcher im Rasen.

\+ = einzelne Löcher.

Gewöhnlich befindet sich am Rande des wirksamen Phagentropfens eine sogenannte Reizzone, ein schmales randständiges Gebiet, wo im Vergleich zur nicht mit dem Phagen beimpften Stelle ein deutlich gehemmtes Wachstum makroskopisch sichtbar ist. Zur Kontrolle wird außer dem Phagentropfen noch ein Tropfen physiologischer Kochsalzlösung auf die Platte gegeben.

*2. Bouillonklärungsversuch.* 2 Bouillonröhrchen werden mit dem zu untersuchenden Bakterium beimpft. Zu dem einen Röhrchen wird ein Tropfen Phage zugesetzt. Dieses Bouillonröhrchen bleibt bei wirksamem Phagen nach Bebrütung klar, während das nur mit dem Bakterium beimpfte Kontrollröhrchen normale Trübung zeigt. Man kann bei stark wirksamem Phagen diesen verdünnen: Zu dem ersten von 5 Röhrchen, die 5 ccm Bouillon enthalten, gibt man 0,5 ccm Phage, mischt und gibt 0,5 ccm davon mit einer Pipette in das nächste Röhrchen, mischt wieder und gibt 0,5 ccm davon in das dritte Röhrchen usw. So erhält man Lysatverdünnungen von 1:10, 1:100, bis 1:100 000. Zu jedem Röhrchen gibt man einen Tropfen Bouillonkultur des zu untersuchenden Stammes. Auch hier wird wieder ein Kontrollröhrchen mit Bouillonkultur ohne Phage zugesetzt. — Der Phage kann so stark sein, daß er sogar bei einer Verdünnung von 1:100 000 eine Trübung der Bouillon verhindert.

*3. Fürthplatten.* 0,5 ccm der absteigenden Lysat-Bouillon-Verdünnungen (1:10 bis 1:100000) werden mit 12 ccm Agar gemischt und auf Platten gegossen. Diese werden getrocknet und dann mit Bouillonkultur geimpft. Nach der Bebrütung sieht man bei wirksamen Phagen anstatt des gleichmäßigen Rasens bei einer Kontrollplatte ohne Lysat wiederum die gleichen Erscheinungen wie bei der Tropfplatte:

1. Es sind nur resistente Kolonien vorhanden = ⫼
2. Brücken im Rasen = ⫼/⫼
3. Durchbrochener Rasen = ⫼
4. Viele Löcher im Rasen = ⁞
5. Einzelne Löcher = +

Je größer die Lysat-Bouillon-Verdünnungen sind, desto geringer ist natürlich die lytische Wirkung.

---

## Dysenterie-Bazillen Flexner.

Es wurden zwei Flexner-Stämme untersucht.

1. Stamm Flexner „1371".

Außer „Enterofagos" wurden noch zwei andere Ruhrphagen zum Vergleich untersucht.

a) Flexner 1371 und Enterofagos.

Tropfplatte: ⫼ (kein Wachstum im Phagengebiet).

Bouillonklärungsversuch:

| Bouillon-Lysat-Verdünnung. | | Prüfung der Lysat-Verdünnung auf Tropfplatte | Prüfung auf Gassnerplatte. |
|---|---|---|---|
| 1:10 | klar | im Phagengebiet kein Wachstum | steril |
| 1:100 | „ | „ | „ |
| 1:1000 | „ | „ | „ |
| 1:10000 | „ | „ | „ |
| Kontrolle ohne Lysat | normale Trübung | | normales starkes Wachstum |

Fürthplatten:

| Verdünnung | |
|---|---|
| 1 : 10 | ╫ |
| 1 : 100 | ╫ |
| 1 : 1000 | ╫ |
| 1 : 10000 | + |
| 1 : 100000 | (+) 20 Löcher |
| Kontrolle | normales gleichmäßiges Wachstum |

Die Fürthplatte mit der Lysat-Agar-Verdünnung 1:1000 wurde mit Bouillon abgeschwemmt, die Abschwemmung 14 Std. im Brutschrank belassen und dann durch Tonkerze filtriert. Das Filtrat war so stark wirksam, daß nach Auftropfen auf eine wiederum mit Flexner beimpfte Platte im Gebiet des Phagentropfens überhaupt kein Wachstum festzustellen war.

b) Flexner 1371 und Ruhrphage „A":

Tropfplatte: ╫ (kein Wachstum in dem Phagengebiet).

Bouillonklärungsversuch: Bouillon bleibt klar.

Diese Bouillon wurde filtriert und wieder geprüft auf:

1. Tropfplatte: ╫ (viele Löcher im Phagengebiet).

2. Bouillonklärungsversuch: Im Vergleich zum normal stark getrübten Kontrollröhrchen ist nur eine ganz leichte Trübung festzustellen.

Fürthplatten (Prüfung mit dem filtrierten Phagen).

| Lysat-Agar-Verdünnung | |
|---|---|
| 1 : 10 | + (10 Löcher) |
| 1 : 100 | + (7 Löcher) |
| 1 : 1000 | — (normales gleichmäßiges Wachstum). |

c) Flexner 1371 und Ruhrphage „B“ (Sammlung von Dr. Höring).

Tropfplatte: ++++ (kein Wachstum).

Bouillonklärungsversuch:

| Bouillon-Lysat-Verdünnung | | Ausstrich auf Gassnerplatte | Prüfung der Bouillon-Lysat-Verdünnung auf Tropfplatte |
|---|---|---|---|
| 1 : 10 | schwach getrübt | steril | (kein Wachstum im Phagengebiet) |
| 1 : 100 | „ | „ | „ |
| 1 : 1000 | „ | „ | „ |
| 1 : 10000 | stark getrübt. Weißes Häutchen. Bodensatz. | „ | „ |
| 1 : 100000 | stark getrübt. Bodensatz. | „ | „ |
| Kontrolle | stark getrübt | normales Wachstum | |

Zwar trat bei den Bouillon-Lysat-Verdünnungen 1 : 10 000 und 1 : 100 000 eine starke Trübung ein, die zunächst daran denken ließ, daß entweder der Phage nicht wirksam war oder aber trotz seiner Wirksamkeit die Trübung durch resistente Keime verursacht wurde, jedoch blieb der Ausstrich auf Gaßnerplatte steril, und eine Prüfung auf der Tropfplatte ergab größtmöglichste Wirksamkeit des Phagen. Der Nachweis über die Wirksamkeit eines Bakteriophagen im Bouillonklärungsversuch genügt also durchaus nicht immer, um über die lytische Fähigkeit eines Phagen ein klares Bild zu erhalten. Im Gegensatz dazu erzielt man allein mit dem Tropfplattenversuch oder mit dem Fürthplattenversuch einwandfreie Ergebnisse über die lytischen Eigenschaften eines Bakteriophagen.

Die Ergebnisse zusammenfassend, ist zu sagen, daß die lytische Wirksamkeit des Enterofagen und des Ruhrphagen „B“ außerordentlich groß ist, während sie beim Ruhrphagen „A“ nur um ein Geringes schwächer ist.

## 2. Stamm Flexner 683.

An diesem Stamm wurde nur die Wirksamkeit des Enterofagos geprüft.

Tropfplatte: ╫/╫

Bouillonklärungsversuch: + (Bouillon bleibt klar).

1. Diese Bouillon und 2. eine Kontrollbouillon ohne Enterofagos, die natürlich normal getrübt war, wurden auf Gaßnerplatte untersucht. 1. ergab spärliches Wachstum von wenig sehr kleinen und 5 großen Kolonien, letztere glichen den normal gewachsenen Kolonien von 2. Es ist wahrscheinlich, daß die kleinen Kolonien Wachstumsformen sind, die durch die Wirksamkeit des Phagen entstanden sind. Die mikroskopische Untersuchung der unter 1. und 2. genannten Bouillonröhrchen ergab bei 1.: ganz vereinzelt Flexnerkeime zu erkennen, bei 2.: Flexnerkeime in Massen.

Zusammenfassung: Auch der zweite Flexnerstamm wurde im Kulturverfahren stark durch Enterofagos beeinflußt.

Die Erscheinung der Veränderung von Bakterien durch Bakterieophagen wird später noch oft beschrieben werden können. So beobachteten u. a. d'Herelle, Otto, Munter, daß aus Dysenteriebazillen unter Bakteriophagenwirkung schleimige Formen, „Flatterkolonien" (Gildemeister), kulturell und serologisch veränderte Stämme entstehen können. Mitunter tritt gleichzeitig eine Herabsetzung oder Steigerung (!) der Toxinbildung auf (Wollstein). Rutschko gelang es sogar, aus Shigakulturen unter Bakteriophageneinwirkung spontan Dysenterie Flexner, Y, Strong, und E. Kruse-Sonne abzuspalten! (zit. nach Hoder).

## E-Ruhr.

Obwohl von der Herstellerfirma keine Untersuchungen über E-Ruhr vorliegen, konnte eine Wirksamkeit des Enterofagos bei 10 E-Ruhr-Stämmen beobachtet werden.

E-Ruhr 420.

Tropfplatte: +/╫ (viele Löcher).

Bouillonklärungsversuch: —.

Ein Ausstrich der unter der Wirkung des Phagen stehenden Kolonien auf Gaßnerplatte ergab, daß diese nicht wie die Normalkolonien mit einer silber-glänzenden Oberfläche versehen waren.

Im Ausstrich der mit dem Phagen versetzten Bouillonkultur waren mikroskopisch Ruhrbazillen zu erkennen.

E-Ruhr 1103.

Tropfplatte: ++++/++++ (viele kleinste Kolonien, breite Randzone).

Bouillonklärungsversuch: fast so stark wie die Kontrolle getrübt.

Auf Gaßnerplatte hatten die unter der Wirkung des Phagen stehenden Kolonien keine silber-glänzende Oberfläche wie die Normalkolonien.

Ein Ausstrich ergab mikroskopisch wenig Bakterien neben vielen Trümmern.

E-Ruhr 1432.

Tropfplatte: ++++/++++ (viele Kolonien).

Bouillonklärungsversuch: gerade etwas getrübt.

Auf Gaßner erolgt kein Wachstum.

Im Ausstrich sind mikroskopisch ganz vereinzelt Bakterien zu erkennen.

E-Ruhr 1966.

Tropfplatte ++++ (Rasen ganz dünn, oft von Löchern durchbrochen).

Bouillonklärungsversuch: + (klar).

Die Gaßnerplatte bleibt steril.

Im Mikroskop sind keine Bakterien zu erkennen.

E-Ruhr 2563.

Tropfplatte: ++++

Bouillonklärungsversuch: (+) geringe Trübung.

Auf Gaßnerplatte erfolgt kein Wachstum.

Mikroskopisch sind ganz vereinzelt Bakterien festzustellen.

E-Ruhr 2581.

Tropfplatte: ++++ ++++

Bouillonklärungsversuch: (+) geringe Trübung.

Auf Gaßner erfolgt kein Wachstum.

Im Ausstrich ganz vereinzelt Bakterien mikroskopisch zu erkennen.

E-Ruhr 2796.

Tropfplatte: ++++/++++ (durchbrochener Rasen).

Bouillonklärungsversuch: — .

Auf Gaßner haben wieder die unter der Wirkung des Phagen stehenden Kolonien nicht die silber-glänzende Oberfläche wie die Normalkolonien.
Mikroskopisch sind neben vielen ungeformten Bestandteilen vereinzelt Bakterien erkennbar.

E-Ruhr 2801.

Tropfplatte: ╫ (sehr kleine Kolonien, daneben ein spärlicher kaum sichtbarer Rasen, der oft unterbrochen ist).
Bouillonklärungsversuch: —.
Auf Gaßnerplatte und im Mikroskop ergibt sich das gleiche Bild wie bei dem vorigen Stamm.

E-Ruhr 3002.

Tropfplatte: ╫ (viele kleine Kolonien).

Bouillonklärungsversuch: etwas getrübt.
Auf Gaßnerplatte wuchsen zwei verschiedene Kolonieformen:

1. größere trübe gelb-grüne, mit nicht silber-glänzender Oberfläche.

2. etwas kleinere, mehr grünliche und durchsichtigere Kolonien mit schwach silberglänzender Oberfläche.
Die Normalkolonien waren groß und hatten eine silber-glänzende Oberfläche.
Der Ausstrich zeigte im Mikroskop neben vielen Trümmern vereinzelt Bakterien.

E-Ruhr 3372.

Tropfplatte: ╫
Bouillonklärungsversuch: fast so stark wie die Kontrolle getrübt.
Auf der Gaßnerplatte wuchsen wieder Kolonien, die nicht wie die Normalkolonien eine silberglänzende Oberfläche hatten. Im Ausstrich waren mikroskopisch viele normale Bakterien zu erkennen.

Zusammenfassung. Die Wirksamkeit von Enterofagos auf die 10 E-Ruhrstämme war sehr deutlich, ebenso wurde eine Veränderung der Keime durch Phagenwirkung festgestellt.

Lentz und Prigge geben an, daß bei E-Ruhr zwar Bakteriophagie beobachtet wurde, jedoch nur bei einer solchen Keimform, die auf Agar in flachen etwas unregelmäßigen Kolonien wächst (sog. „fl-Form"), während eine in glattrandigen kleineren, kugeligen Kolonien wachsende Form („g-Form") phagenunempfindlich sein soll. Bei den hier untersuchten 10

Ruhrstämmen handelt es sich augenscheinlich um die „fl-Form", denn die Kolonien entsprachen weitgehend der „fl-Form".

## Typhus.

Es wurden 3 verschiedene Stämme auf ihr Verhalten gegenüber Enterofagos untersucht.

Typhus 1059.
Tropfplatte: ++++ (kein Wachstum).

Bouillonklärungsversuch: + (Bouillon bleibt klar).
Ein Ausstrich auf Gaßnerplatte ergibt kein Wachstum.
Mikroskopisch sind weder Bakterien noch irgendwelche Formbestandteile zu erkennen.

Typhus 2758. Der Versuch auf der Tropfplatte ist negativ.

Typhus 2966.
Tropfplatte: ++++ (wenige kleinste resistente Kolonien).
Bouillonklärungsversuch: +.

Es war nun interessant festzustellen, daß im Ausstrich der klar gebliebenen Bouillon mikroskopisch vereinzelt typische Typhusstäbchen zu erkennen waren, daneben traten aber noch kokkenähnliche Gebilde hervor, die in keinem der anderen untersuchten Typhuspräparate zu finden waren. Bei späterer Durchsicht der Literatur ergab sich, daß Rimpau die Tatsache anführt, daß Typhusbazillen unter dem Einfluß von Phagen außer der Stäbchenform noch eine auf den üblichen Nährböden fortzüchtbare verhältnismäßig kleine Kokkenform zeigen können. Auch v. Simić fand im Blut Typhuskranker veränderte Typhusbazillen, die er als Zwergstämme bezeichnete und deren Entstehung er auf die Wirkung von Bakteriophagen zurückführt. So scheint auch bei dem hier untersuchten Typhusstamm der Phage die weitgehende Veränderung verursacht zu haben.

Ein Ausstrich der klar gebliebenen Bouillon auf Gaßnerplatte ergab neben wenigen großen, einige sehr kleine Mikro-Kolonien, während der Ausstrich der getrübten Kontrollbouillon nur viele große Kolonien ergab.

Zusammenfassung. Von drei untersuchten Typhusstämmen wurden zwei von Enterofagos stark angegriffen, wobei hervorzuheben ist, daß einer der Stämme weitgehend durch Enterofagos verändert wurde.

D'Herelle, Kuttner, Hoder u. a. beschreiben ebenfalls Veränderungen von Typhuskeimen durch Bakteriophagen: z. B. Entstehung von festen und schleimigen Formen, Auftreten von filtrierbaren Formen des Typhusbazillus. Friedberger, Sonnenschein u. a. sahen, daß Typhusstämme durch Phagen plötzlich haemolytische Eigenschaften erwarben.

## Paratyphus.

Wie schon erwähnt, wurden an Paratyphus A keine Versuche gemacht. Dagegen wurde Enterofagos an 4 Paratyphus B-Stämmen, an 2 Newport- und 7 Breslau-Stämmen geprüft.

## Paratyphus B.

Paratyphus B 1.

Tropfplatte: ++/+++ (scharfer Rand an der Grenze des Phagentropfens, Rasen sehr dünn und durchsichtig).
Bouillonklärungsversuch: — (getrübt wie Kontrolle).
In dem Ausstrich auf Gaßnerplatte zeigte sich, daß die Kolonien des getrübten Bouillon-Lysatröhrchens fast sämtlich kleiner waren als die Kolonien des Kontrollröhrchens ohne Phagen.

Paratyphus B 850.

Tropfplatte: ++/+++ (scharfer Rand, Rasen sehr durchsichtig aber gleichmäßig).
Bouillonklärungsversuch: — (getrübt wie Kontrolle).
Der Ausstrich auf Gaßnerplatte zeigte das gleiche Bild wie beim vorigen Stamm.

Paratyphus B 1589.

Tropfplatte: ++/+++ (scharfer Rand mit schmaler Randzone, sehr durchsichtiger aber gleichmäßiger Rasen).
Bouillonklärungsversuch: nicht ganz so stark wie die Kontrolle getrübt.
Der Ausstrich auf Gaßnerplatte glich denen der vorigen Stämme.

Paratyphus B 1928.

Tropfplatte: ++/+++ (scharfer Rand mit schmaler Randzone, sehr durchsichtiger aber gleichmäßiger Rasen).
Bouillonklärungsversuch: nicht ganz so stark wie die Kontrolle getrübt.
Auf der Gaßnerplatte glichen sich die Kolonien des Bouillon-Lysatröhrchens und des Kontrollröhrchens, jedoch färbten

nur letztere die Gaßnerplatte gelb.
Sämtliche Ausstriche der Bouillon Lysat-Röhrchen der vier Paratyphus B-Stämme ließen mikroskopisch Paratyphusbazillen erkennen.

Zusammenfassung. Enterofagos war bei den untersuchten Paratyphus B-Keimen wirksam, jedoch nicht sehr stark. Vielleicht lassen die in der Regel auf Gaßnerplatten kleiner als normal wachsenden Kolonien eine gewisse Veränderung der Keime durch den Phagen erkennen.

Paratyphus Newport. 2 verschiedene Stämme zeigten keine Veränderung durch Enterofagos.

Paratyphus Breslau.

Breslau 267.

Tropfplatte: ++/+++ (scharfer Randwall sehr durchsichtiger aber gleichmäßiger Rasen).
Bouillonklärungsversuch: —.
Auf Gaßnerplatte etwas spärlicheres Wachstum wie die Kontrolle, doch sonst gleich.

Breslau 1949.

Tropfplatte: +++ (scharfer Rand, sehr durchsichtiger aber gleichmäßiger Rasen).
Bouillonklärungsversuch: —.
Auf Gaßnerplatte normales Wachstum.

Breslau 3345.

Tropfplatte: ++/+++ (scharfer Rand, Rasen sehr durchsichtig aber gleichmäßig.)
Bouillonklärungsversuch: —.
Auf Gaßnerplatte normales Wachstum.
Drei weitere Breslau-Stämme entsprachen dem vorigen Stamm vollständig.

Breslau 1208.

Tropfplatte: ++ (viele kleine Löcher, deutlicher Rand).

Bouillonklärungsversuch: —.
Auf Gaßnerplatte waren die Kolonien der Bouillon-Lysat-Verdünnung kleiner als die der Kontrolle.

Breslau 579.

Tropfplatte: +++ (Rasen sehr durchsichtig, an mehreren Stellen durchbrochen, scharfer Rand mit schmaler Randzone).

Bouillonklärungsversuch: Bouillon etwas schwächer als die Kontrollbouillon getrübt.

Auf Gaßnerplatte waren die Kolonien der Bouillon-Lysat-Verdünnung meist kleiner als die der Kontrollbouillon gewachsen.

Es ist noch zu erwähnen, daß die mikroskopische Untersuchung der Bouillon-Lysat-Verdünnungen stets Paratyphusbazillen erkennen ließen.

Zusammenfassung. Auch bei den Breslau-Stämmen war eine mäßige Wirksamkeit des Enterofagos zu erkennen.

Es sind in der Literatur zahlreiche Untersuchungen über die Veränderung von Paratyphuskeimen durch Bakteriophagen beschrieben worden. Auch beim Paratyphus können feste und schleimige Formen entstehen, sie können in ihrem serologischen Verhalten und in der Bakteriophagenempfindlichkeit außerordentlich variieren.

## Bact. coli.

Von 109 verschiedenen aus menschlichem Stuhl gezüchteten Colikeimen wurden 14 Stämme gefunden, bei denen Enterofagos wirksam war. Das entspräche fast 13 % der untersuchten Stämme. Von den negativen Stämmen waren 52 Normalstämme (Bact. coli com.) 26 schleimige, 16 Imperfektum- und 1 Phagenstamm (der einzige aus Harn gezüchtete Stamm), während 9 Normal-, 4 Imperfektumstämme und ein Stamm, der in rauhen Kolonien wuchs, von Enterofagos angegriffen wurden.

Dabei ist hervorzuheben, daß keiner der zahlreich untersuchten schleimigen Stämme der Phagenwirkung zugänglich war.

Coli 2494, I (I = Imperfektumstamm).

Tropfplatte: a) mit unverdünntem Enterofagos: ++++ ++++

b) Enterofagos verdünnt 1:10: +++

Bouillonklärungsversuch: fast so stark wie die Kontrolle getrübt.

Die Kolonien des Lysat-Bouillongemisches zeigten auf Gaßnerplatte ein etwas unregelmäßigeres Wachstum als die normalen Kolonien der Kontrolle.

Coli 2495 I.

Tropfplatte: a) +++

b) +++

c) es kann noch erwähnt werden, daß der schon beschriebene Ruhrphage „B“ auf der Tropfplatte wirksam war (╫).

Bouillonklärungsversuch: nur leichte Trübung.
Auf Gaßnerplatte waren neben großen normalen Kolonien schleimige und Mikrokolonien zu erkennen.

Coli 2502 N (N = Normalstamm).

Tropfplatte: a) ╫
b) +

Bouillonklärungsversuch: —.
Auf Gaßnerplatte normales Wachstum.

Coli 2502 I.

Tropfplatte: a) ╫
b) ╫

Bouillonerklärungsversuch: ganz schwache Trübung.
Auf Gaßnerplatte zeigte sich ein spärlicheres und unregelmäßigeres Wachstum als das der Normalkultur. (Auch bei diesem Stamm war der Ruhrphage „B“ wirksam (+).

Coli 2502 R. (R = sog. R- oder rauhe Kolonie).

Tropfplatte: a) + /╫
b) +

Bouillonklärungsversuch: —.
Auf Gaßnerplatte war aber im Vergleich zur Normalkultur nur ein sehr spärliches (7 Kolon.) Wachstum festzustellen, diese Kolonien waren kleiner als die normalen.

Der Colistamm 2502 war der einzige Stamm, bei der mehrere Formen durch Enterofagos angegriffen wurden, nämlich der Normal-, der Imperfektumstamm und der Stamm mit rauhen Kolonien. Der Schleimstamm reagierte nicht auf den Phagen.

Coli 2539 N.

Tropfplatte (unverdünnter Enterofagos): ╫ (deutlicher Rand, viele kleine Löcher).
Bouillonklärungsversuch: —.

Coli 2557 N.

Tropfplatte: ╫/╫ (viele Kolonien).
Bouillonklärungsversuch: + (fast klar).
Auf Gaßnerplatte wuchsen sehr wenige Mikrokolonien.

Coli 2611 N.

Tropfplatte: ╫ (Rasen gleichmäßig, aber sehr dünn bewachsen).

Bouillonklärungsversuch: —.

Auf Gaßnerplatte wuchsen die Kolonien normal.
Im Ausstrich der Bouillon-Lysat-Verdünnung waren Colikeime zu erkennen.

Coli 2612 N.

Tropfplatte: ╫ (Rasen gleichmäßig aber dünn bewachsen).

Bouillonklärungsversuch: nach 12 Std. schwach, später wie die Kontrolle getrübt.

Auf Gaßnerplatte wurde ein spärliches Wachstum ganz hellgrüner opaker Mikrokolonien festgesetllt, während die großen Normalkolonien durchsichtig und ganz dunkelgrün waren.
Im Ausstrich konnte man normale Colikeime erkennen.

Coli 2617 N.

Tropfplatte: ╫/╫

Bouillonklärungsversuch: —.

Auf Gaßnerplatte waren die durch den Phagen beeinflußten Kolonien unregelmäßig und klein im Vergleich zu den Normalkolonien.

Im Ausstrich waren normale Colikeime zu erkennen.

Coli 2823 N.

Tropfplatte: ╫/╫ (Brücken im Rasen).

Bouillonklärungsversuch: —.

Auf Gaßnerplatte wuchsen unregelmäßige teilweise schleimige Kolonien.

Mikroskopisch waren im Ausstrich im Gegensatz zur Normalkultur in der Größe sehr verschiedene, unregelmäßige und plumpe Formen festzustellen.

Coli 2840 N.

Tropfplatte: ╫ (Rasen dünner als an normaler Stelle).

Bouillonklärungsversuch: —.

Auf Gaßnerplatte normales Wachstum.

Jedoch konnten mikroskopisch plumpere und kleinere Colikeime im Vergleich zum Kontrollausstrich mit normalen Keimen festgestellt werden.

Coli 2842 N.
Tropfplatte: ++/++
Bouillonklärungsversuch: —.
Auf Gaßnerplatte wuchsen neben wenigen großen normalen Kolonien Mikrokolonien.
Im Ausstrich waren normale Colikeime zu erkennen.

Coli 2847 I.
Tropfplatte: ++/++ (viele große, am Rand kleine Kolonien).
Bouillonklärungsversuch: —.
Auf Gaßnerplatte waren die Kolonien genau so groß wie die Normalkolonien, aber die unter der Einwirkung des Phagen stehenden Kolonien zeigten nicht die silberglänzende Oberfläche der normalen.
Im Ausstrich normale Colikeime.

Zusammenfassung.
Enterofagos zeigte bei 13 % der untersuchten Colistämme Phagenwirkung von wechselnder Stärke, wobei hervorzuheben ist, daß bei einer Anzahl der Keime erhebliche Veränderungen im Wachstum und Aussehen der unter Phagenwirkung stehenden Kolonien zu erkennen war. Es war auffallend, daß gerade diejenigen Colistämme in vermehrter Anzahl von Enterofagos beeinflußt wurden, die aus solchen Stühlen gezüchtet wurden, wo die betr. Patienten Infektionen des Darmtraktus (wie E. Ruhr, Enteritis) hatten.

Auch Hoder u. a. beschreiben Veränderungen von Colikeimen durch Phagenwirkung. Es können neben normal aussehenden Kolonien rauhe, granulierte, schleimige, glashelle und opak trübe, auffallend große und Zwergkolonien entstehen. Die Gewinnung phagenfester Stämme gelingt leicht. Mit dem Auftreten der Festigkeit eines Stammes ist oft Aenderung des kulturellen und serologischen Verhaltens verbunden. Gratia konnte aus einem Colistamm eine phagenresistente Form, die für Meerschweinchen stark virulent war, und eine phagensensible Form, die für Meerschweinchen schwach virulent war, durch Bakteriophagenwirkung züchten. Die Veränderlichkeit der Virulenz durch Phagenwirkung ist auch bei anderen Keimen beschrieben worden (z. B. bei Typhus).

### Enterokokken, Staphylokokken, Streptokokken.

Obwohl Enterofagos gegenüber diesen drei Bakterienarten von der Herstellerfirma auf seine Wirksamkeit geprüft wurde, konnte bei

1.) 5 Enterokokkenstämmen (aus menschl. Stuhl gezüchtet),
2.) 5 haemolytischen und 2 nicht haemolytischen Streptokokkenstämmen,
3.) 5 haemolytischen und 2 nicht haemolytischen Staphylokokkenstämmen

eine Wirksamkeit des Enterofagos mit den üblichen Prüfungsmethoden nicht festgestellt werden. Nur ein schwach haemolysierender, aus menschl. Sputum gezüchteter Streptokokkenstamm zeigte auf der Tropfplatte eine schwache Beeinflussung durch Enterofagos (+/$\frac{+}{+}$, viele kleine Löcher im Phagengebiet). Der Bouillonklärungsversuch zeigte eine nicht ganz so starke Trübung der Bouillon-Lysat-Verdünnung wie die der Kontrolle. —

---

## Zusammenfassung.

Es konnte durch die eigenen Versuche bestätigt werden, daß der „polyvalente" Phage „Enterofagos" ein recht wirksamer Phage ist, der folgende Bakterien mit verschiedener Intensität lytisch angriff oder durch seine Wirkung veränderte:

1. Dysenterie-Flexner.
2. Typhus.
3. Paratyphus B.
4. Paratyphus Breslau.
5. Bact. coli.
6. E-Ruhr.
7. Streptokokken (1 Stamm).

Dagegen blieben sämtliche untersuchten Entero- und Staphylokokkenstämme resistent gegenüber Enterofagos.

Von ausschlaggebender Bedeutung vor allem für die Bakteriophagentherapie wäre nun, im Kulturverfahren und in vivo (bei Tier und Mensch) festzustellen, wie Enterofagos die einzelnen Bakterienstämme zu ändern vermag. (Diese Aufgabe lag jedoch nicht mehr im Rahmen meiner Arbeit.)

Die Wirkung eines Phagen kann so sein, daß homologe Bakterien in zweierlei Richtung verändert werden können:

1. es entstehen erblich-feste Keime,

2. es entstehen Keime, deren Festigkeit unspezifisch ist, und die man bei Coli z. B. häufig beobachten kann (H o d e r). Durch den Einfluß des Phagen wachsen die Keime in schleimigen Kolonien (siehe die eigenen Versuche), die aber stets

in ihre Ausgangsform wieder zurückgeschlagen können. So beobachtete u. a. Dimtza, daß nach Bakteriophagentherapie von Colipyelitis normale Colikeime zu schleimigen wurden.

Irgendwelche Schlüsse auf die Bakteriophagenfestigkeit einer Kolonie lassen sich in der Regel aus dem Aussehen nicht ziehen (Hoder). Es ist jedoch gerade für die Phagentherapie überaus wichtig, zu wissen, ob eine Phage einen homologen Keim so verändert, daß feste resistente Stämme entstehen. Denn die festen Keime, die oft aus dem Darm gezüchtet werden können, sind wohl die Ursache des häufigen Versagens der Bakteriophagentherapie. (Hoder).

Weiter wäre es wichtig, festzustellen, ob durch die Bakterienveränderung neben einer gelegentlichen Herabsetzung der toxischen Eigenschaften nicht auch eine Steigerung der Verulenz möglich ist. Kaufmann beschreibt z. B. die auffallende Virulenzsteigerung einer aus dem Stuhl entnommenen Colivariante. Sonnenschein u. a. fanden, daß nichthaemolysierende Typhusstämme unter der Einwirkung eines Phagen haemolysierende Eigenschaften erwerben können (Phagohaemolyse). Weiter vermutet er, daß die unter Phagenwirkung widerstandsfähig gewordenen Schleimformen eine Verlängerung oder Herausbildung des Bazillenausscheidertums verursachen und damit den Wirt schädigen können (zit. nach Höring). Ebenso glaubt Höring, daß ein Bakteriophage, der auf solche apathogene Keime, die den pathogenen Keimen verwandt sind, wirkt, unter Umständen eine Annäherung an pathogene Formen verursachen kann, z. B. Bact. coli.

Um nun ein klares Bild über den therapeutischen Wert von Enterofagos für die Behandlung der in Frage kommenden Krankheiten zu gewinnen, müßte Enterofagos an möglichst zahlreichen Fällen ausprobiert werden. Dabei ist zu beachten, daß eine Standardbehandlungsmethode, bei der der Phage optimal wirkt, angewandt werden müßte, um die Verschiedenheit der Resultate auf ein Minimum zu reduzieren und um einen möglichst großen therapeutischen Effekt zu erhalten.

---

Für die freundliche Ueberlassung des Themas und des Materials, sowie für die Anregungen bei Anfertigung der Arbeit möchte ich an dieser Stelle Herrn Doz. Dr. Höring verbindlichst danken.

---

## Literatur.


1. F. Hoder: Bakterienveränderung durch Bakteriophagenwirkung.
   Verlag Gustav Fischer, Jena, 1932.
2. Derselbe: Die Bakteriophagen in der Therapie.
   Med. Klin. 1933, 93.
3. F.O.Hörling: Das Gleichgewicht von Wirt und Keimen und seine Störungen im Krankheitsablauf.
   Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 48, 364. (1935).
4. I. Peragallo und R. Scuti:
   Klinische und experimentelle Untersuchungen über die bakteriologische Therapie des Typhus. Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 286. (1936).
5. W. Rimpau: Ueber Virusforschung.
   Münch. med. Wschr. 1933, 77.
6. H. Rubritius: Die Pyelitis und ihre Behandlung.
   Med. Klin. 1936, 1240.
7. Aus der wissenschaftlichen Abteilung des Laboratoriums für medizinische Chemie und angewandte Biologie, Berlin-Grunewald: Grundlage der Phagenbehandlung. (1936). (Prospekt der Herstellerfirma des „Enterofagos").


---

## Lebenslauf.

Als Sohn des Kaufmanns Friedrich A. Weihe und seiner Ehefrau Olga, geb. Bressel, am 28. 5. 1913 zu Schloß Holte in Westfalen geboren, besuchte ich in Laasphe die Volksschule, in Marburg a. d. Lahn das Realgymnasium, wo ich am 8. 2. 32 die Reifeprüfung ablegte. Nach den 5 vorklinischen Semestern in Marburg machte ich am 13. 8. 34 das Physikum, studierte die folgenden Semester in Freiburg, Kiel, München, Kiel und wieder in München, wo ich im Herbst 1937 das ärztliche Staatsexamen abzulegen gedenke.

---